

## **Rak debeloga crijeva – prikaz liječenja pacijenta s metastatskom bolešću jetre**

*Colorectal carcinoma – case study of patient with liver metastases*

**Željko Raspović, Vesna Telesmanić-Dobrić, Slavica Zubčić, Sara Bilić\***

---

### **Sažetak**

Jetra je najčešće sijelo metastaza karcinoma debeloga crijeva. U većini slučajeva se prilikom postavljanja dijagnoze metastaza u startu detektiraju višebrojni sekundarni depoziti unutar jetrenog parenhima koji se ne mogu operirati.

U ovom članku prikazan je rijedak slučaj postizanja višegodišnje kontrole bolesti kod pacijenta operiranoga zbog karcinoma debeloga crijeva, stadija IIIB, kod kojega su se postoperativno u dva navrata razvile jetrene metastaze. U oba navrata prvo su metastaze kirurški odstranjene (metastazektomija), a nakon toga je sprovedena postoperativna kemoimunoterapija.

Kombinacija kirurškoga liječenja (metastazektomija) i postoperativne kemo(imuno)terapije predstavlja najučinkovitiji način liječenja u pacijenata s primarno resektibilnim jetrenim metastazama. Rezultat je dugotrajna kontrola bolesti.

**Ključne riječi:** rak debeloga crijeva, metastaze jetre, metastazektomija, kemo(imuno)terapija

---

### **Summary**

The liver is the most frequent center of metastases of colorectal carcinoma. In most cases, upon diagnosing metastases, numerous secondary deposits are detected at the beginning within the liver parenchyme and these cannot be operated.

This article shows a rare case of achieving long-term follow up of the disease with patients having surgery due to colorectal carcinoma stage IIIB where liver metastases developed post-operatively on two occasions. On both occasions, the metastases were surgically removed (metastasectomy) and later post-operative chemoimmunotherapy was performed.

A combination of surgical treatment (metastasectomy) and post-operative chemoimmunotherapy represents the most efficient manner of treatment in patients with primary resectable liver metastases. The result is a long-term remission of the disease.

**Key words:** colorectal carcinoma, liver metastases, post-operative metastasectomy, chemoimmunotherapy

*Med Jad 2013;43(3):159-161*

### **Uvod**

Rak debeloga crijeva predstavlja veliki javno-zdravstveni problem, kako u svijetu tako i u Hrvatskoj.

U 2008. godini u svijetu je dijagnosticirano preko 1.200.000 novooboljelih od te zloćudne bolesti, a umrlo ih je 608.700.<sup>1</sup>

Prema podacima Registra za rak HZJZ za 2009. godinu, u Republici Hrvatskoj dijagnosticirano je 2912 novooboljelih bolesnika od karcinoma debeloga crijeva, od kojih je umrlo 1866.<sup>2</sup>

Najveću incidenciju raka debeloga crijeva imaju stanovnici razvijenih zemalja zapadne civilizacije (Sjeverna Amerika, Europa, Australija i Novi Zeland).

S druge strane siromašne države Afričkoga kontinenta i jugoistočne Azije (Indija, Pakistan) bilježe najmanju incidenciju raka debeloga crijeva. Ova zemljopisna raznolikost u pojavnosti ove bolesti

---

\* **Opća bolnica Zadar**, Odjel za radioterapiju i nuklearnu medicinu (Željko Raspović, dr. med., Vesna Telesmanić-Dobrić, dr. med., Slavica Zubčić, dr. med., Sara Bilić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Željko Raspović, dr. med., Opća bolnica Zadar, Odjel za radioterapiju i nuklearnu medicinu, Bože Peričića 5, 23000 Zadar

Primljeno / *Received* 2012-12-12; Ispravljeno / *Revised* 2013-03-19, Prihvaćeno / *Accepted* 2013-03-20

primarno se dovodi u svezu s različitim prehrambenim navikama, kao i različitim utjecajima čimbenika okoliša, što sve zajedno ima utjecaj na genetički determiniranu osjetljivost.<sup>3</sup>

### Prikaz slučaja

Pacijentu starom 49 godina iz Zadra kolonoskopskim pregledom verificiran je neoplastični stenozirajući proces na 40 cm od anokutane granice.

Po preoperacijskoj pripremi dana 22. 12. 2005. na kirurškom odjelu OB Zadar pristupilo se operacijskom zahvatu u općoj endotrahealnoj anesteziji. Učinjena je izdašna resekcija sigme s pripadajućim mezenterijem, potom je mobiliziran descedentni kolon i učinjena termino-terminalna anastomoza staplerom. Resecirano tkivo poslano je na patohistološku analizu.

PHD nalaz: adenocarcinoma sigmatis pT3N1M0, stupanj diferencijacije G2, stadij IIIB. Iz opisa PHD nalaza: na 6 cm od bližeg ruba resekcije nalazi se egzulcerirani tumor promjera 3 cm. Tumor infiltrira sluznicu, podsluznicu, čitavu debljinu mišićnog sloja i prodire u subserozno meko tkivo. Od pregledanih šest limfnih čvorova u dva se nađu difuzne metastaze karcinoma debeloga crijeva.

Na onkološkom odjelu OB Zadar sprovedena je postoperativna kemoterapija po Mayo protokolu kroz 6 ciklusa (LV 30 mg + 5Fu 750 mg/dan/5 dana; ciklus na 4 tjedna). Nakon završetka kemoterapijskoga liječenja, kontrolni UZ abdomena nije pokazao susp. žarišnih promjena jetrenog parenhima.

Na narednom kontrolnom pregledu u travnju 2007. UZ abdomena pokaže suspektu fokalnu leziju desnog režnja jetre uz povišenu razinu tumorskog markera CEA 28,0 ng/mL (ref. interval < 4,3)

Navedeni nalazi ukazuju na moguću diseminaciju osnovne bolesti, te se pacijent upućuje na dijagnostičku obradu – MSCT pluća i abdomena. U nalazu MSCT abdomena se opisuje hipodenzna lezija desnoga režnja jetre, subkapsularno, nisko sprijeda, koja po karakteristikama odgovara sekundarnom depozitu. Kako se, prema nalazu MSCT-a pluća i abdomena, radilo o unifokalnom sekundarnom depozitu jetre pacijent se upućuje na KBC Rebro, Klinika za kirurgiju, na operativno liječenje-metastazektomiju.

Dana 12. 07. 2007. nakon preoperativne pripreme, u općoj anesteziji učini se metastazektomija (R1) na granici 5 i 6 segmenta jetre, te tipična kolecistektomija.

PHD nalaz: adenocarcinoma metastaticum hepatis, cholecystitis chr.

Nastavljeno je liječenje na onkologiji OB Zadar, gdje mu se indicira sprovođenje postoperativne kemoterapije, uz dodatak Avastina (Avastin 400 mg + Campto 300 mg 1. dan; LV 30 mg + 5Fu 750 mg u inf. 1-3 dan; ciklus je na 2 tjedna) kroz 8 ciklusa.

Nakon završetka kemoimunoterapije napravi se kontrolni MSCT pluća i abdomena. U istom se opisuje uredan jetreni parenhim bez žarišnih lezija. Nalazi tumorskih markera su bili u granicama normalnih vrijednosti CEA 1,9 ng/mL i CA 19 - 9: 0,6 U/mL. U međuvremenu je napravljena i kontrolna kolonoskopija koja je bila uredna. Od tada pacijent, periodički, svaka četiri mjeseca obavlja kontrolne preglede s nalazima MSCT-a pluća i abdomena, KKS, biokemija s tumorskim biljezima (CEA i CA19-9). Sve kontrole bile su uredne, bez znakova recidiva bolesti.

Početkom listopada 2009. nalaz kontrolnoga MSCT-a pluća i abdomena pokaže recidiv, sekundarni depozit veličine 44 x 43 mm u desnom lobusu jetre uz signifikantno povišen tumorski marker CEA 91,1 ng/mL. Prije odluke o ponovnom operativnom liječenju, a na zahtjev kirurga napravi se i PET/CT koji potvrdi metastazu u jetri – recidiv. Kako se očito radilo o recidivu prije operirane metastaze, pacijent se ponovno upućuje u KBC Zagreb, Klinika za kirurgiju na operativno liječenje.

Dana 12. 01. 2010., nakon adekvatne preoperacijske pripreme, u općoj anesteziji učini se resekcija metastaze (R0) veličine 5 cm koja je bila locirana u 5. i 6. segmentu jetre.

Postoperativno liječenje je nastavljeno na Onkologiji OB Zadar, gdje je indicirana i sprovedena kemoimunoterapija (Avastin 400 mg + Campto 300 mg 1. dan; LV 30 mg + 5Fu 750 mg u inf. 1 – 3 dan; ciklus je na 2 tjedna) sveukupno do 12. ciklusa.

Nakon završetka kemoterapijskoga liječenja napravljen je kontrolni PET/CT koji ne registrira patološkog nakupljanja FDG-a karakterističnog za metabolički aktivnu malignu bolest. Od tada pa do danas pacijent svaka četiri mjeseca redovito obavlja periodičke kontrolne preglede koji uključuju UZ abdomena, po potrebi MSCT abdomena, rtg pluća, KKS, biokemijske pretrage s tumorskim biljezima CEA i CA19-9.

### Rasprava

Ovisno u kojem stadiju je rak debeloga crijeva dijagnosticiran, petogodišnje preživljenje se kreće od 85 – 90% za prvi stadij, 70 – 80% za drugi stadij, 40 – 65% za treći stadij i samo 5 – 10% za četvrti stadij bolesti.<sup>3</sup>

Jetra je najčešće sijelo metastaza karcinoma debeloga crijeva. Samo 10 – 25% pacijenata u trenutku dijagnoze metastatske bolesti imati će, prema kirurškim kriterijima, resektibilne jetrene metastaze, dok će ostalih 75 – 90% u trenutku dijagnoze biti inoperabilni.<sup>4</sup>

Bolesnici s metastazama raka debeloga crijeva ograničenima na jetru, kod kojih je sprovedena resekcija metastaza (uz resekciju primarnog tumora) i liječenje kemo(imuno)terapijom imaju značajno veće šanse za dugotrajno preživljenje u usporedbi s bolesnicima bez resekcije.

Petogodišnje preživljenje bolesnika kod kojih je uspješno obavljena resekcija jetrenih metastaza iznosi prema različitim studijama od 37 do 58%.<sup>5,6</sup>

Bolesnici kojima su dijagnosticirane metastaze u jetri veće od 5 cm, koje imaju nepovoljne lokalizacije unutar jetre, te multifokalne i multilobularne metastaze, smatraju se inoperabilnim i primarno se liječe kemoterapijom. Primjenom učinkovite sistemske kemo(imuno)terapije i do 40% bolesnika kojima u startu nije bilo moguće operativno uklanjanje metastaza, mogu se prevesti u operabilno stanje.<sup>7,8</sup>

Bolesnici kojima ni nakon kemoterapijskoga liječenja nije moguće operirati jetrene metastaze imaju petogodišnje preživljenje manje od 10%.<sup>9</sup>

Povećanje udjela bolesnika kod kojih se može sprovести metastazektomija posljedica je sve učinkovitije sistemske terapije, boljeg preoperativnog određivanja stadija bolesti (napredak radiološke dijagnostike) i napretka kirurških tehnika.<sup>10,11,12</sup>

### Zaključak

Metastatski rak debeloga crijeva je neizlječiva bolest, međutim, u onih bolesnika kojima se nakon operacije raka debeloga crijeva u daljnjem tijeku bolesti razviju metastaze samo unutar jetre ili pluća, danas možemo, zahvaljujući kombinaciji kirurškoga liječenja (metastazektomija) i kemo(imuno)terapije, postići dugotrajnu remisiju bolesti, što u konačnici rezultira i značajno duljim preživljenjima.

Naš pacijent je danas već četvrtu godinu zaredom nakon zadnje operacije metastaze u jetri bez znakova povrata bolesti. Ovakvu dugotrajnu remisiju s obzirom na prethodno opisani tijek bolesti rijetko vidimo u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

### Literatura

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
2. [www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr), registar za rak
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:10-29.
4. Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, Soderberg C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg.* 1996;131:322-9.
5. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:3677-83.
6. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol.* 2007;25:4575-80.
7. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004;240:644-57.
8. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:668-76.
9. Small RM, Lubezky N, Shmueli E, et al. Response to chemotherapy predicts survival following resection of hepatic colorectal metastases in patients treated with neoadjuvant therapy. *J Surg Oncol.* 2009;99:93-8.
10. Tanaka K, Shimada H, Ohta M, et al. Procedures of choice for resection of primary and recurrent liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg.* 2004;28:482-7.
11. Kopetz S, Vauthey JN. Perioperative chemotherapy for resectable hepatic metastases. *Lancet.* 2008;371:963-5.
12. Yan TD, Sim J, Black D, et al. Systemic review on safety and efficacy of repeat hepatectomy for recurrent liver metastases for colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2069-77.

